

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Ucedane 200 mg dreifitöflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af carginlumsýru.  
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Dreifitafla.

Töflurnar eru staflaga, hvítar og tvíkúptar með þremur deiliskorum báðum megin og ígröfnu „L/L/L/L“ öðrum megin. Hver tafla er u.þ.b. 17 mm á lengd og 6 mm á breidd.

Töflunni má skipta í fjóra jafna skammta.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Ucedane er ætlað til meðhöndlunar á

- hækkuðu ammóníaki í blóði vegna frumkomins skorts á N-asetýlglútamat syntasa,
- hækkuðu ammóníaki í blóði vegna ísóvalínsýrublóðsýringu
- hækkuðu ammóníaki í blóði vegna metýlmalónsýrublóðsýringu
- hækkuðu ammóníaki í blóði vegna própíónsýrublóðsýringu

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Nauðsynlegt er að lækni með reynslu af meðferð efnaskiptasjúkdóma stjórni lyfjameðferð með Ucedane.

Skammtar:

- Við skorti á N-asetýlglútamat syntasa:

Samkvæmt klínískri reynslu, má hefja meðferð rétt við fæðingu.

Upphafsskammtur ætti að vera 100 mg/kg, allt að 250 mg/kg ef nauðsyn krefur.

Eftir það skyldi einstaklingsbundinn dagsskammtur vera miðaður við að halda eðlilegri plasmaþéttni ammóníaks (sjá kafla 4,4).

Til langs tíma er ekki víst að það þurfi að auka skammtastærðina eftir líkamsstærð svo framarlega sem viðunandi efnaskiptum er náð; Dagsskammtur er frá 10 mg/kg upp í 100 mg/kg.

*Próf á svörun við carginlumsýru*

Mælt er með því að einstaklingsbundin svörun við carginlumsýru sé prófuð áður en langtímameðferð hefst. Til dæmis ef

- Sjúklingur er barn í dáí, byrjið með 100 til 250 mg/kg dagskammti og mælið magn ammoníaks í plasma a.m.k. á undan hverri lyfjagjöf. Eðlileg gildi ættu að nást fáum klukkustundum eftir að taka Ucedane hófst.

- Sjúklingur hefur væga ammóníakshækkun í blóði, skal gefa honum til reynslu 100 til 200 mg/kg í 3 daga ásamt stöðugri prótein inntöku. Mælið reglulega magn ammoníaks í plasma (á undan máltíðum og einni klukkustund eftir máltíðir). Aðlagið skammtinn svo að eðlilegt magn ammoníaks í plasma haldist.

- Við ísóvalínsýrublóðsýringu, metýlmalónsýrublóðsýringu og própíónsýrublóðsýringu:

Hefja skal meðferðina þegar vart verður við hækkað ammóníak í blóði hjá sjúklingum með blóðsýringu af lífrænum orsökum. Daglegur upphafsskammtur skal vera 100 mg/kg, eða allt að 250 mg/kg ef á þarf að halda.

Síðan skal aðlaga skammtinn á einstaklingsbundinn hátt til þess að viðhalda eðlilegum ammóníakgildum í plasma (sjá kafla 4.4).

#### Skert nýrnastarfsemi:

Ráðlegt er að gæta varúðar þegar Ucedane er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Skammtaaðlögunar er þörf miðað við gauksíunarhraða (GFR).

- Sjúklingar með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (GFR 30-59 ml/mín.)
  - ráðlagður upphafsskammtur er 50 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag hjá sjúklingum með hækkað ammóníak í blóði vegna skorts á N-asetýlglútamatsyntasa eða blóðsýringar af völdum lífrænna sýra.
  - Við langvarandi notkun er dagskammturinn á bilinu 5 mg/kg/dag til 50 mg/kg/dag og skal aðlaga hann fyrir hvern sjúkling fyrir sig til að viðhalda eðlilegum ammóníakgildum í blóði.
- Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR ≤ 29 ml/mín.)
  - ráðlagður upphafsskammtur er 15 mg/kg/dag til 40 mg/kg/dag hjá sjúklingum með hækkað ammóníak í blóði vegna skorts á N-asetýlglútamatsyntasa eða blóðsýringar af völdum lífrænna sýra.
  - Við langvarandi notkun er dagskammturinn á bilinu 2 mg/kg/dag til 20 mg/kg/dag og skal aðlaga hann fyrir hvern sjúkling fyrir sig til að viðhalda eðlilegum ammóníakgildum í blóði.

#### Börn

Verkun og öryggi Ucedane til meðferðar hjá börnum (frá fæðingu til 17 ára aldurs) með bráða eða langvinna hækkun ammóníaks í blóði vegna skorts á N-asetýlglútamatsyntasa og bráðrar hækkunar ammóníaks í blóði vegna ísóvalínsýru-, própíónsýru- eða metýlmalónsýrublóðsýringar hafa verið staðfest og byggt á þessum gögnum er ekki talið nauðsynlegt að aðlaga skömmtun hjá nýburum.

#### Lyfjagjöf

Lyfið er EINGÖNGU til inntöku (inntaka eða gegnum nefsondu með því að nota sprautu ef þörf krefur).

Samkvæmt reynslu við lyfjameðferð og tölfraðilegum upplýsingum um lyfjahvörf, er mælt með því að dagskammti sé deilt niður í tvo eða fjóra skammta sem gefnir skulu á undan máltíðum eða næringu. Skipta má töflunum í tvennt til þess að ná viðeigandi skammtastærð. Stundum getur verið nauðsynlegt að nota fjórðung úr töflu til þess að stilla skammtastærðir samkvæmt fyrirmælum læknis.

Töflurnar á að hræra út í að minnsta kosti 5-10 ml af vatni og taka inn samstundis, eða sprauta hratt inn um nefslöngu.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Konur sem fá carglumsýru eiga ekki að vera með barn á brjósti (sjá kafla 4.6 og 5.3).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Eftirlit með meðferð

Magn ammóníaks og amínósýru í blóðvökva skal haldið innan eðlilegra marka.

Þar sem litlar tölfraðilegar upplýsingar eru fyrir hendi um carglumsýru er mælt með því að vel sé fylgst með starfsemi lifrar, nýrna og hjarta sem og með blóðmeinafræðilegum þáttum.

#### Stjórnun mataræðis

Ef um lítið próteinþol er að ræða, gæti þurft að draga úr inntöku próteins og bæta við inntöku argíníns. Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

*Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi*

Minnka verður Ucedane skammtinn hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

*Ucedane inniheldur natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum hámarksdagsskammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar niðurstöður um notkun carglumsýru á meðgöngu eru fyrir hendi.

Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós minniháttar eitúráhrif á þroska (sjá kafla 5.3). Gæta skal varúðar þegar lyfið er gefið á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vítað hvort carglumsýra berist í brjóstamjól, engu að síður hefur hún greinst hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Því eiga konur sem fá carglumsýru ekki að vera með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi eru skráðar aukaverkanir, raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

- Aukaverkanir vegna skorts á N-asetýlgútamat syntasa

Rannsóknaniðurstöður	<i>Sjaldgæfar:</i> Transamínasahækkun
Húð og undirhúð	<i>Algengar:</i> Aukin svitamyndun <i>Tíðni ekki þekkt:</i> Útbrot

- Aukaverkanir vegna blóðsýringar af lífrænum orsökum

Hjarta	<i>Sjaldgæfar:</i> Hægsláttur
Meltingarfæri	<i>Sjaldgæfar:</i> Niðurgangur, uppköst
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Sjaldgæfar:</i> Sótthiti
Húð og undirhúð	<i>Tíðni ekki þekkt:</i> Útbrot

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Hjá einum sjúklingi sem meðhöndlaður var með carginlumsýru, þar sem skammtastærð var aukin í 750 mg/kg/dag, bar á eitrunareinkennum sem hægt er að skilgreina sem sympatísk viðbrögð: hraður hjartsláttur, svitakóf, aukið berkjuseyti, hærri líkamshiti og órói. Einkennin hurfu þegar skammturinn var minnkaður.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Amínósýrur og afbrigði; ATC flokkur: A16A A05.

#### Verkunarháttur

Bygging carginlumsýru samsvarar N-asetýlglútamati sem er náttúrulegur virkir carbamoylfosfat lígasa en það er fyrsta ensím þvagefnahringins.

*In vitro* hefur verið sýnt fram á að carginlumsýra virkjar carbamoylfosfat lígasa lifrar. Þrátt fyrir minni sækni carbamoylfosfat lígasa í carginlumsýru en í N-asetýlglútamat hefur verið sýnt *in vivo* að carginlumsýra örvar carbamoylfosfat lígasa og er miklu áhrifameiri en N-asetýlglútamat við að fyrirbyggja ammóníakseitrun í rottum. Eftirfarandi upplýsingar gætu skýrt þetta:

- i) Himna hvatbera er gegndræpari fyrir carginlumsýru en fyrir N-asetýlglútamati.
- ii) Carginlumsýra er stöðugri en N-asetýlglútamat gagnvart vatnsrofi af völdum amínósýlása í frymisvökva.

#### Lyfhrif

Aðrar rannsóknir hafa farið fram á rottum undir ýmsum skilyrðum sem leiddu til aukningar ammóníaks (svelti, próteinlaust eða próteinríkt fæði). Í ljós kom að carginlumsýra minnkaði magn ammóníaks í blóði og jók magn þvagefnis í blóði og þvagi en virkjum (activators) carbamoylfosfat lígasa í lifur fjölgaði að mun.

#### Verkun og öryggi

Hjá sjúklingum með N-asetýlglútamat syntasa skort, hefur carginlumsýra komið ammóníaki í plasma fljótt í jafnvægi, yfirleitt innan 24 tíma. Þegar meðferð var hafin áður en varanlegar heilaskemmdir urðu, sýndu sjúklingar eðlilegan vöxt og skynhreyfiþroska (psychomotor development).

Hjá sjúklingum með blóðsýringu af lífrænum orsökum (nýburar og aðrir) olli meðferðin með carginlumsýru skjótri lækun ammóníaksgilda í blóðvökva og dró þar með úr hættu á taugafræðilegum fylgikvillum.

### 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf carginlumsýru hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum karlkyns sjálfbóðaliðum með notkun geislamerkts og ógeislamerkts efnis.

#### *Frásog*

Áætlað frásog carginlumsýru er u.þ.b. 30 % eftir inntöku staks skammts sem er 100 mg/kg líkamspunga. Hámarks plasmabéttni eftir þennan skammt hjá 12 sjálfbóðaliðum sem fengu carginlumsýru í töfluformi var 2,6 µg/ml (miðgildi; gildin voru á bilinu 1,8-4,8) eftir 3 klst. (miðgildi; gildinu voru á bilinu 2-4)

#### *Dreifing*

Brotthvarf carginlumsýru úr plasma á sér stað í tveimur köflum (biphasic), með hröðum kafla fyrstu 12 klst. eftir lyfjagjöf með hægum kafla í kjölfarið (helmingunartími útskilnaðar allt að 28 klst.). Dreifing í rauð blóðkorn er ekki fyrir hendi. Próteinbinding hefur ekki verið ákvörðuð.

#### *Umbrot*

Hluti carglumsýru umbrotnar. Mögulegt er að bakteríuflóra í þörmum geti haft áhrif á hvenær umbrotið byrjar, eftir því hversu virk hún er, og þannig haft áhrif á hversu mikið sameindin umbrotnar. Kennsl hafa verið borin á eitt umbrotsefni, glútaminsýru, í saur. Umbrotsefni greinast í plasma með hámarki eftir 36-48 klst. og dregur mjög hægt úr þéttni þeirra (helmingunartími u.þ.b. 100 klst.). Loka umbrotsefni carglumsýru er koltvísýringur, sem skilst út um lungu.

#### Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammts sem var 100 mg/kg líkamspunga, skilst 9% óbreytt út með þvagi og allt að 60 % með saur.

Magn carglumsýru í plasma var mælt í sjúklingum í öllum aldursflokkum, frá nýfæddum börnum til unglunga, sem meðhöndlaðir voru með misháum dagsskömmtum (7 – 122 mg/kg/dag). Mælingarnar voru á bili sem var samsvarandi því sem mældist í heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, jafnvel hjá nýburum. Hversu hár sem dagsskammturinn var, lækkaði magnið smám saman á 15 klukkustundum í um það bil 100 ng/ml.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf carglumsýru hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og með eðlilega nýrnastarfsemi voru borin saman eftir inntöku eins carglumsýru 40 mg/kg eða 80 mg/kg skammts.  $C_{max}$  og  $AUC_{0-T}$  fyrir carglumsýru eru tekin saman í töflunni hér fyrir neðan. Hlutfall margfeldismedaltala (90% CI) fyrir  $AUC_{0-T}$  hjá einstaklingum með vægt, í meðallagi og verulega skerta nýrnastarfsemi miðað við samsvarandi einstaklinga í samanburðarhópnum með eðlilega nýrnastarfsemi var um það bil 1,8 (1,34; 2,47), 2,8 (2,17; 3,65) og 6,9 (4,79; 9,96), í sömu röð. Úthreinsun gegnum nýru (CLr) lækkaði 0,79-, 0,53- og 0,15-falt hjá einstaklingum með vægt, í meðallagi og verulega skerta nýrnastarfsemi, í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Talið er að þær breytingar á lyfjahvörfum carglumsýru sem fylgja skertri nýrnastarfsemi séu klínískt mikilvægar og að ástæða sé til skammtaaðlögunar hjá einstaklingum með í meðallagi og verulega skerta nýrnastarfsemi [sjá Skammtar og lyfjagjöf (4.2)].

**Meðaltal ( $\pm$  staðalfrávik)  $C_{max}$  og  $AUC_{0-T}$  fyrir carglumsýru eftir einn skammt af carglumsýru 80 mg/kg eða 40 mg/kg til inntöku hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá samsvarandi einstaklingum í samanburðarhópi með eðlilega nýrnastarfsemi**

Lyfjavarfabreytur	Eðlileg starfsemi (1a) N=8	Væg skerðing N=7	Í meðallagi skerðing N=6	Eðlileg starfsemi (1b) N=8	Veruleg skerðing N=6
	80 mg/kg			40 mg/kg	
$C_{max}$ (ng/ml)	2.982,9 (552,1)	5.056,1 (2.074,7)	6.018,8 (2.041,0)	1.890,4 (900,6)	8.841,8 (4.307,3)
$AUC_{0-T}$ (ng*klst./ml)	2.8312,7 (6.204,1)	53.559,3 (20.267,2)	80.543,3 (22.587,6)	20.212,0 (6.185,7)	144.924,6 (65.576,0)

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi sýndu að carglumsýra sem tekin er inn í 250, 500 og 1000 mg/kg skömmtum hafði ekki tölfraðilega marktæk áhrif á öndun, miðtaugakerfi eða blóðrásarkerfi.

Carglumsýra reyndist ekki valda í neinum mæli eiturverkunum á erfðaefni, samkvæmt röð *in vitro* rannsókna á eiturverkunum á erfðaefni (Ames próf, greining á metafasa mannskra eitilfrumna) og *in vivo* rannsókna (smákjarnapróf á rottum).

Einstakir skammtar af carglumsýru, allt að 2800 mg/kg til inntöku og 239 mg/kg í æð, ollu ekki fjölgun dauðsfalla eða óeðlilegum klínískum einkennum í fullorðnum rottum. Í nýfæddum rottum sem fengu carglumsýru með magaslöngu í 18 daga eins og í ungum rottum sem fengu carglumsýru í 26

vikur, var stig engra sjáanlegra áhrifa (No Observed Effect Level) ákvarðað 500 mg/kg/dag og mörk þess sem engar aukaverkanir fundust (No Observed Adverse Effect Level) ákvarðað 1000 mg/kg/dag.

Engin áhrif á frjósemi hjá körlum og konum hafa komið í ljós. Engar vísbendingar um eitúraðhrif á fósturvísi, fóstur eða vanskapnað hafa komið í ljós hjá rottum og kaninum í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem hafa eitúraðhrif á móður og sem leiddu til útsetningar hjá rottum sem var fimmtíu sinnum meiri en búast má við hjá mönnum og hjá kaninum sem var sjö sinnum meiri en búast má við hjá mönnum. Carglumsýra skilst út í mjólk hjá rottum og þótt það hafi engin áhrif á þroska hafði það áhrif á líkamsþunga/þyngdaraukningu afkvæma mæðra sem höfðu fengið 500 mg/kg/sólarhring og dánartíðni var hærrí hjá afkvæmum mæðra sem höfðu fengið 2.000 mg/kg/sólarhring, en það er skammtur sem hefur eitúraðhrif á móður. Útsetning móður eftir 500 mg/kg/sólarhring var tuttugu og fimm sinnum meiri en búast má við hjá mönnum og eftir 2.000 mg/kg/sólarhring var útsetningin sjötíu sinnum meiri en búast má við hjá mönnum.

Engin rannsókn hefur farið fram á krabbameinsvaldandi áhrifum carglumsýru.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Örkristallaður sellulósi,  
Mannitól,  
Vatnsfrí kísilkvoða,  
Natríumsterýlfúmarat,  
Krospóvídon gerð B,  
Kópóvídon K 28.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

36 mánuðir

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Þynnupakkning (ÁL/ÁL) í öskju.

Pakkningastærð með 12 eða 60 dreifitöflum.  
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Hollandi

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/17/1202/001 (60 töflur)

EU/1/17/1202/002 (12 töflur)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23 Júní 2017

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28 mars 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu> og á vef <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR(I) SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Hollandi

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSURs)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram PSURs koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun (RMP)**

Markaðsleyfishafi (MAH) skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI PAPPAUMBÚÐIR 12 TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Ucedane 200 mg dreifitöflur  
carglumsýra

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 200 mg af carglumsýru.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

12 dreifitöflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Eingöngu til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)  
Tragans 5

1244 RL Ankeveen  
Hollandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1202/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ucedane 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI PAPPAMBÚÐIR 60 TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Ucedane 200 mg dreifitöflur  
carglumsýra

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 200 mg af carglumsýru.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 dreifitöflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Eingöngu til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)  
Tragans 5

1244 RL Ankeveen  
Hollandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1202/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ucedane 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Ucedane 200 mg dreifitöflur  
carglumsýra

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Ucedane 200 mg dispersible dreifitöflur carglumsýra

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Ucedane og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ucedane
3. Hvernig nota á Ucedane
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ucedane
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Ucedane og við hverju það er notað

Ucedane getur hjálpað til við að minnka umfram magn ammóníaks í blóðvökva (hækkað ammóníakmagn í blóði). Ammóníak er sérstaklega eitrað fyrir heilann og getur í verstu tilfellum leitt til meðvitundarskerðingar og dásvefns.

Hækkað ammóníak í blóði kann að orsakast af

- skorti á sérstöku lifrarensími sem nefnist N-asetýlglytamat syntasi. Sjúklingar með þennan sjaldgæfa sjúkdóm geta ekki skilið út köfnunarefnisúrgangi, sem safnast upp eftir neyslu próteina.  
Þessi sjúkdómur varir alla ævi viðkomandi sjúklings og því þarf lyfjameðferðin að gera það líka.
- ísóvalínsýrublóðsýring metýlmalónsýrublóðsýring eða própíónsýrublóðsýring. Sjúklingar sem þjást af einhverri af þessum röskunum þurfa á meðferð að halda á meðan hækkað ammóníak kemur fram í blóði.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Ucedane

**Ekki má nota Ucedane:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir carglumsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki nota Ucedane á meðan brjóstgjöf stendur.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ucedane er notað.

Nauðsynlegt er að læknir með reynslu af meðferð efnaskiptasjúkdóma stjórni lyfjameðferð með Ucedane.

Læknirinn þinn kemur til með að meta einstaklingsbundin viðbrögð þín við carglumsýru áður en langtíameðferð er hafin.

Skammtinn þarf að aðlaga að hverjum einstökum sjúklingi til að halda ammóníaki í plasma innan eðlilegra marka.

Læknir þinn gæti ráðlagt aukaskammt af argíníni eða viljað takmarka próteininntöku þína.

Til þess að fylgjast með heilsu þinni og meðferðinni, getur læknirinn þurft að rannsaka lifrarstarfsemi, nýru, hjarta og blóð reglulega.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Ucedane**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Notkun Ucedane með mat eða drykk**

Ucedane á að taka inn fyrir mat eða næringargjöf.

Töflurnar þarf að leysa upp í að minnsta kosti 5 til 10 ml af vatni og taka inn samstundis.

Dreifan er með smá sýrubragði

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Áhrif Ucedane á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Útskilnaður carginítrílsýru í brjóstamjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá konum. Samt sem áður skaltu ekki hafa barn á brjósti ef þú tekur Ucedane þar sem sýnt hefur verið fram á að carginítrílsýra sé til staðar í mjólk hjá mjólkandi rottum og valdi mögulega eiturverkunum hjá ungum þeirra sem nærast á mjólkinni.

### **Akstur og notkun véla**

Áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla eru ekki þekkt.

### **Ucedane inniheldur natríum**

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum hámarksdagsskammti, það er að segja nánast „natríumfrítt“.

## **3. Hvernig nota á Ucedane**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### *Venjulegur skammtur:*

Venjulegur dagskammtur er oftast nær 100 mg á hvert kílógramm líkamsþyngdarinnar, hámark 250 mg á hvert kíló líkamsþyngdar, (t.d. ef þú vegur 10 kg, þá ættirðu að taka 1 g á sólarhring, þ.e. 5 töflur).

Hjá sjúklingum með skort á N-asetýlgútamatsyntasa til langs tíma er dagskammturinn oftast nær frá 10 mg upp í 100 mg á hvert kíló líkamsþyngdar.

Læknirinn þinn ákveður skammtastærðina sem hentar til að viðhalda eðlilegu magni ammóníaks í blóðinu.

Ucedane skal EINGÖNGU gefa með inntöku eða með slöngu í maga (með því að nota sprautu ef þörf krefur).

Þegar sjúklingur er í dái af völdum af mikils ammóníaks, er Ucedane gefið með því að sprauta því hratt inn um slönguna sem sett hefur verið upp til þess að næra sjúklinginn.

Látið lækninn vita ef um er að ræða skerta nýrnastarfsemi. Minnka skal dagskammtinn.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Spyrjið lækni eða lyfjafræðing um ráð.

### **Ef gleymist að taka Ucedane**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Ucedane**

Ekki skal hætta að taka Ucedane án þess að gera læknum viðvart.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem hér eru taldar upp voru skráðar á eftirfarandi hátt: Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum), algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum), sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum), mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum), aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100.000 einstaklingum) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- *Algengar*: Aukin svitamyndun.
- *Sjaldgæfar*: Hægsláttur (hægari hjartsláttur), niðurgangur, hiti, transamínasahækkun, uppköst.
- *Tíðni ekki þekkt*: Útbrot

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Ucedane**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningunni og öskjunni á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Ucedane inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er carglumsýra. Hver tafla inniheldur 200 mg af carglumsýru.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsterýlfúmarat (sjá kafla 2 „Ucedane inniheldur natríum“), mannitól, kópóvídón K28, krosópóvídón gerð B.

### **Lýsing á útliti Ucedane og pakkningastærðir**

Ucedane dreifitöflur eru staflaga, hvítar og tvíkúptar með þremur deiliskorum báðum megin og ígröfnu „L/L/L/L“ öðrum megin.

Hver tafla er u.þ.b. 17 mm á lengd og 6 mm á breidd.

Töflunni má skipta í fjóra jafna skammta.

Töflurnar eru í ál/ál þynnupakkningum í öskjum.

Pakkningastærð með 12 eða 60 uppleysanlegum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Hollandi

### **Framleiðandi**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Hollandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### **België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Lietuva**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

### **България**

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Česká republika**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Magyarország**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Danmark**

FrostPharma AB

Tlf: +45 808 20 101

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

### **Malta**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Deutschland**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Nederland**

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)

### **Eesti**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

### **Norge**

FrostPharma AB

Tlf: +47 815 03 175

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

### **Ελλάδα**

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Österreich**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**España**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**France**

Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Hrvatska**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ireland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ísland**

FrostPharma AB  
Sími: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Italia**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Κύπρος**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Latvija**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Polska**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Portugal**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**România**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenija**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenská republika**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB  
Puh/Tel: +35 875 32 51 209  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Sverige**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.